

THESIS

MUNICH

1965

Intravitalmikroskopische und quantitative
Untersuchungen über die Entwicklung
des soliden Yoshida - Sarkoms der
Ratte bei Sauerstoffmangel

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

BARBARA DOS

Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

AUS DEM
PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr.med. W. Büngeler

Intravitalmikroskopische und quantitative Untersuchungen
über die Entwicklung des soliden Yoshida-Sarkoms
der Ratte bei Sauerstoffmangel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Dos

aus Breslau

München 1965

Referent : Professor Dr.med. H.J. Löblich
Korreferent: Professor Dr.med. W. Büngeler
Dekan : Professor Dr.med. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1965

INHALTSVERZEICHNIS

- I. Einleitung
- II. Eigene Untersuchungen
 - A. Untersuchungsgut und Methodik
 - B. Versuchsergebnisse
 - 1. Makroskopischer Befund
 - 2. Histologie
 - 3. Intravitalmikroskopischer Befund
 - a) Funktion der terminalen Strombahn am Tumorrand
 - b) Adrenalinversuch
 - 4. Quantitative Untersuchung der Tumoren
 - 5. Quantitative Untersuchung der Milzen
- III. Literaturübersicht
 - A. Vaskularisation
 - B. Quantitative Untersuchungen
 - 1. Normales Tumorwachstum
 - 2. Tumorwachstum unter Sauerstoffmangel
 - 3. Milzgewichte
- IV. Besprechung
 - A. Entwicklung der Tumorstrombahn
 - B. Tumorwachstum
 - C. Milzgewichte
- V. Schlußbetrachtung
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0037

I. Einleitung

Im Jahre 1923 berichteten Warburg, Wind und Negelein³⁷, daß Sauerstoffmangel einen Tumorknoten weitgehend abzutöten vermag. Die quantitativen Nachuntersuchungen führten zu teilweise stark voneinander abweichenden Ergebnissen (Campbell und Cramer⁶, Barach und Bickermann⁴, Nissen²⁶). Dabei wurde die durch Hypoxie bedingte Verminderung des Tumorgewichtes jeweils nur einmal zu einem beliebig gewählten Zeitpunkt des Tumorstwachstums ermittelt. Wir haben daher versucht, durch mehrmalige Bestimmung der Tumorgewichte in verschiedenen Zeitabständen für den unter Sauerstoff-Mangel stehenden Tumor eine Wachstumskurve zu eruieren und diese mit der Wachstumskurve des Kontrolltumors zu vergleichen, um so die Wirkung der Hypoxie auf die einzelnen Stadien der Tumorentwicklung prüfen zu können.

Die Vaskularisation des Tumors ist von größter Bedeutung für die ausreichende Versorgung des rasch wachsenden Gewebes mit Sauerstoff und Energielieferanten. Sie ist nur solange gewährleistet, als die Blutzirkulation suffizient bleibt. Das ist schon im Verlauf der normalen Entwicklung einer malignen Geschwulst nicht immer der Fall, wie die starke Neigung zu regressiven Vorgängen zeigt. Andererseits bedingt die Hypoxydose beim normalen Gewebe erhebliche morphologische und funktionelle Veränderungen der terminalen Strombahn, wie besonders aus den Untersuchungen von Büchner⁵ hervorgeht. Um zu prüfen, ob sich Anhaltspunkte dafür finden lassen, daß auch die Mikrozirkulation im Tumor bei Sauerstoffmangel morphologische und funktionelle Abweichungen erkennen läßt, haben wir die Strombahn des Tumors im Lebendversuch beobachtet.

II. Eigene Untersuchungen

A. Untersuchungsgut und Methodik

Bei unseren Untersuchungen haben wir mit dem Yoshida-Sarkom gearbeitet, dessen Ascitesform nach einer von Löblich²⁵ angegebenen Methode in solide Geschwülste übergeführt wurde. Wir benutzten weibliche, weiße Ratten vom Sprague-Dawley-Stamm (Gewicht:

150 - 200 g), die bei normalem Stallfutter gehalten wurden. Zur Implantation des Tumors wurde nach intraperitonealer Avertin-Narkose eine Laparatomie durchgeführt, die untere Ileumschlinge vorgelagert und unter Kontrolle mit einem Stereo-Mikroskop zwischen die Mesenterialblätter, entlang der ersten und zweiten Arkade, je $0,1 \text{ cm}^3$ einer Tumorzellsuspension (Yoshida-Ascites-Tumor, 1 : 100) injiziert. Anschließend wurde das Versuchsfeld mit Tyrode - Lösung abgespült und die Operationswunde genäht.

Die Versuchstiere haben wir täglich zweimal, jeweils für ein bis zwei Stunden Dauer, einer Sauerstoffmangelbeatmung ausgesetzt. Dazu wurde unter Beibehaltung des atmosphärischen Druckes der Sauerstoff-Partialdruck auf 10 - 12 % herabgesetzt.

Versuchsreihe I : Die Injektionsstellen von je 15 Tumortieren mit und ohne O_2 - Mangelbeatmung haben wir nach einer Versuchsdauer von 3-13 Tagen intravitalmikroskopisch im Durchlicht beobachtet. Wir benutzten dabei eine von Ricker³⁰, Nordmann²⁷, Illig¹⁴ erarbeitete Versuchsanordnung. Die Reaktion der terminalen Strombahn wurde im Adrenalinversuch geprüft, entsprechend der klassischen Methode nach Ricker³⁰. Dazu brachten wir 10 cm^3 einer 1 : 1000 verdünnten Adrenalinlösung auf das Mesenterium auf und spülten nach 2 Minuten mit Tyrode - Lösung ab. Wir stoppten die Dauer bis zum Beginn der Kreislaufstörung, bis zum Staseeintritt, bis zum Wiedereinsetzen der Strömung und bis zur vollständigen Staselösung.

Versuchsreihe II : Gewichtsbestimmungen wurden am 5., 10., und 20. Tag des Tumorstadiums bei je 15 Tumortieren mit und ohne O_2 -Mangelbeatmung vorgenommen. Dazu wurden die Tiere getötet, die Tumoren herauspräpariert und gewogen. Aus den Gewichten wurde für jede Versuchs- und Kontrollserie der Mittelwert, sein absoluter und sein relativer Fehler ermittelt. Außerdem wurden die nach gleicher Versuchsdauer für Tumoren mit und ohne O_2 -Mangel gefundenen mittleren Gewichte zueinander in Beziehung gesetzt und die Signifikanz des Unterschiedes errechnet. Bei Versuchsreihen mit 15 Messungen liegt ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte nur dann vor, wenn

$$\frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\sum x_1^2 + \sum x_2^2}} \geq 3,28$$

wobei die Mittelwerte der Gewichte des Kontrolltumors mit x_1 , des unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumors mit x_2 bezeichnet wurden. Die präparierten Tumoren wurden an Hand von H.E.-Schnittpräparaten histologisch untersucht.

Zusätzlich haben wir in jeder Serie die Milzgewichte bestimmt und nach dem für die Tumorgewichte angegebenen Verfahren statistisch ausgewertet.

B. Versuchsergebnisse

1. Makroskopischer Befund

Nach 5 Tagen starke Hyperämie des Mesenteriums und des unteren Dünndarmabschnittes. An den Injektionsstellen flache, weißliche, derbe Tumorknötchen. Die Hälfte der unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumoren makroskopisch noch nicht sichtbar, die andere Hälfte bis hirsekorn groß. Von den Kontrolltumoren 7 % nicht sichtbar, 55 % hirsekorn -, 38 % linsengroß.

Nach 10 Tagen Hyperämie stärker lokalisiert um die rundlichen, erhabenen Tumoren, die in der Kontrollserie zum Teil erste gelbliche, punktförmige Nekrosefelder aufweisen. 87 % der unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumoren und alle Kontrolltumoren makroskopisch sichtbar. Erhebliche Schwankungsbreite der Tumorgroße von Hirsekorn - bis Haselnußgröße, bei nur geringen Größenunterschieden zwischen Tumoren mit und ohne O_2 -Mangel. (Abb. 1)

Nach 20 Tagen schwach ausgeprägte Hyperämie des Mesenteriums, reichliche Verwachsungen beziehungsweise Verklebungen der bei den Impftumoren untereinander, sowie mit Darmschlingen, Mesenterium und Bauchdecken. Vereinzelt Einwachsen des Tumors in mesenteriale Lymphknoten und in die benachbarte Darmwand. Ascitestumor in beiden Serien bei 30 % der Fälle. An den Injektionsstellen am Darmansatz haselnußkern - bis kastaniengroße, bröckelige Tumorknoten mit ausgedehnten Blutungsfeldern und zentralen, stecknadelkopf - bis linsengroßen, graugelben Nekrosebezirken. Ausbleiben des Tumorstwachstums bei einem Tier der Versuchsserie; ansonsten keine makroskopisch deutlichen Größenunterschiede zwischen Tumoren mit und ohne O_2 -Mangel.

2. Histologie

Nach 5 Tagen sehr zellreicher und stromaarmer Tumor aus polygonalen Zellen mit zahlreichen atypischen Mitosen und starken Unterschieden der Kerngröße. Tumorzellausbreitung zwischen den Mesenterialblättern entlang der Gefäße, der Bindegewebsfasern und der Arkaden-Fettgewebsläppchen. Infiltration der Tumorzellen in kleine Venen und Lymphgefäße; keine Nekrosen.

Nach 10 Tagen massenhaft atypische Mitosen, zahlreiche Einbrüche von Tumorzellverbänden in Venen und Kapillaren. Bei den Kontrolltumoren vereinzelt fleckförmige Nekrosen. (Abb. 2)

Nach 20 Tagen Infiltration der Tumorzellverbände in die mesenterialen Lymphknoten, in die Wände größerer Venen und vereinzelt auch in die Muscularis der Darmwand. In den Außenbezirken der Tumoren üppige Vaskularisation durch dicht stehende Kapillaren. In den zentralen Bezirken unterschiedlich weit ausgedehnte, bei den unter O_2 - Mangel gewachsenen Tumoren vielfach den größten Teil des Tumorquerschnitts einnehmende Nekrosebezirke mit dichter Infiltration durch polymorphkernige Leukozyten; dazwischen frische und ältere Blutungen; Kapillaren in den Nekrosebezirken nicht nachweisbar.

3. Intravitalmikroskopischer Befund

a. Funktion der terminalen Strombahn am Tumorrund

Aus unseren Untersuchungen ergab sich eine Aufteilung der Entwicklung der Vaskularisation am Tumorrund in zwei Phasen, wobei die Zäsur gesetzt wurde durch den Beginn der Kapillarproliferation.

In der ersten Phase, vom 1. bis zum 5. Tag, Entfaltung des Kapillarnetzes mit Eröffnung der Netzkapillaren, Erweiterung und Schlängelung der Venolen. Verlangsamung der Strömung in den erweiterten Abschnitten der Strombahn. (Abb. 3) . Bei den Kontrolltieren Arteriolen bandförmig, Venolen feinkörnig, Kapillaren grobkörnig durchströmt, mit ausgedehnten Teilstasen im venösen Schenkel der Strombahn. Auftreten perikapillärer Kugelblutungen am 4.-5. Tag. Bei den Tumortieren mit O_2 -Mangelbeatmung zusätzlich Weiterstellung der Arteriolen. Arteriolen grobkörnig,

Venolen und Kapillaren grobkörnig schleppend durchströmt, Teilstasen bis in den arteriellen Schenkel des Kapillarnetzes ausgedehnt. Auftreten perikapillärer Kugelblutungen am 3. bis 4. Tag. In der zweiten Phase, vom 5. - 6. Tag an, Gefäßproliferation mit Bildung baumartig verzweigter, arkadenförmiger Kapillarsprossen am Tumorrand. Anschließend konzentrische Vaskularisation des Tumors durch sinusoide Kapillaren mit geringer Neigung zur Differenzierung in Arteriolen und Venolen; zahlreiche arterioarterielle und arteriovenöse Nebenschlüsse. Zu Beginn der Kapillarproliferation ausgedehnte, vom 9. - 10. Tag an nur noch vereinzelte Teilstasen in den neugebildeten Gefäßen. Keine frischen perikapillären Blutungen mehr nachweisbar. Bei den Tumoren ohne O_2 -Mangel bis etwa zum 8. Tag noch verlangsamte Strömung in erweiterter Strombahn, danach rasche, gleichmäßige Strömung in mittelweiter Strombahn. Unter Sauerstoffmangel bis zum 9., bzw. 10. Tag weniger üppige Kapillarproliferation als bei den Kontrolltumoren. Weiterhin verlangsamte Strömung und am 6. - 7. Tag spontane Kreislaufstörungen mit Strömungsverlangsamung, kurzdauerndem Stillstand und ruckhaftem Wieder-Eingangkommen der Strömung.

b. Adrenalinversuch

Für unsere Adrenalinversuche wählten wir eine hohe Adrenalinkonzentration von 1 : 1000, weil Vorversuche zeigten, daß die Tumorstrombahn auf schwächere Konzentrationen nur geringgradig anspricht. An der normalen Strombahn des Rattenmesenteriums genügt dagegen eine Adrenalinkonzentration von 1 : 100000 bis 1 : 500000 zur Auslösung kräftiger Kontraktionen der Arteriolen und kleinen Arterien (Chambers und Zweifach ⁷). Darin zeigt sich bereits, daß die Adrenalin-Empfindlichkeit der Tumorstrombahn gegenüber der Empfindlichkeit der normalen Strombahn des Mesenteriums herabgesetzt ist. Eine eingehendere Beurteilung der Änderung der Reaktionslage der ortsständigen terminalen Strombahn durch Implantation von Tumorzellen sowie der Reaktivitätsänderung der Tumorstrombahn durch O_2 -Mangelbeatmung ermöglichen folgende Versuchsergebnisse:

1. Adrenalinversuch an der normalen Strombahn des Rattenmesen-

teriums :

B e g i n n d e r A d r e n a l i n r e a k t i o n : nach 20-25 sec Kontraktion der Arteriolen und Verlangsamung der Strömung in Venolen. Nach 50 sec grobkörnige Strömung in Arteriole.

E i n t r i t t d e r S t a s e : nach 55 - 60 sec Stase in Venole, nach weiteren 5 sec Stase in Arteriole mit Homogenisierung des Gefäßinhaltes (Abb. 4) .

D a u e r d e r S t a s e (bzw. des Stillstandes) : 5 - 6 Min.

D a u e r d e r P h a s e d e s A n r u c k e n s : Während dieser Phase beobachtet man ein ruckweises Ingangkommen der Strömung, die deutlich ataktisch ist, das heißt, die Strömungsrichtung in schneller Folge wechselt, so daß sowohl im arteriellen als auch im venösen Schenkel rückläufige Strömung eintritt. Vorscheißen der Blutsäule und rückläufige Strömungsphasen werden durch einen Strömungsstillstand von wenigen Sekunden Dauer unterbrochen. Diese Phase dauert 1 - 2 Min.

S t r ö m u n g s b e g i n n : 8 - 9 Min. nach Versuchsbeginn ruckhafte Strömung in Arteriole und Venole.

D a u e r d e r N o r m a l i s i e r u n g d e r S t r ö m u n g : etwa 2 Min. , in denen die Strömung allmählich gleichmäßiger und rascher wird.

G e s a m t d a u e r d e s A d r e n a l i n v e r s u c h s : 10 - 12 Minuten.

2. Adrenalinversuch an der terminalen Tumorstrombahn :

Unsere Befunde ergaben, daß die Strombahn im wachsenden Tumor während der einzelnen Entwicklungsphasen ein ganz charakteristisches Verhalten gegenüber Adrenalin zeigt.

a. Tumor ohne O₂-Mangel:

B e g i n n d e r A d r e n a l i n r e a k t i o n : Vom 3.-8. Tag mit Stillstand der Strömung in der Venole, anfangs nach 10 sec, später nach 20 sec. Reaktion der Arteriole nach 30 - 45 sec. Am 9. - 10. Tag mit starker Kontraktion und Leerlaufen der Arteriole nach 5 - 15 sec. Vom 10. Tag an nach 35 sec Stillstand in der gesamten Strombahn.

E i n t r i t t d e r S t a s e : bis zum 7. bzw. 8. Tag in 2 - 3 Min., nach häufigem Wechsel zwischen ruckweisem oder schleppendem Ingangkommen der Strömung in einzelnen Abschnitten der Strombahn und 10 - 20 sec dauernden Stillständen. Danach bis

zum 10. Tag vielfach kein länger anhaltender Stillstand der Strömung in der gesamten Strombahn. An den folgenden Tagen annähernd gleichzeitiges Einsetzen des Stillstandes in Arteriole, Kapillaren und Venole.

Dauer der Stase (bzw. des Stillstands) : bis zum 6. Tag 1 - 1 1/2 Min., vom 7. - 10. Tag meist weniger als 1/2 Min., vom 10. - 13. Tag 2 1/2 - 4 1/2 Min.

Dauer der Phase des Anruckens : vom 3. bis 13. Tag 1 - 2 Minuten.

Strömungsbeginn : 3 - 7 Minuten nach Versuchsbeginn.

Dauer der Normalisierung der Strömung : bis zum 6. - 7. Tag 8 - 10 Min. durch fraktionierte Lösung der Stase in folgenden, bei den einzelnen Versuchen unterschiedlich lang dauernden Phasen : 1, Wechsel zwischen Vorschießen der Blutsäule in der Arteriole, 10 - 15 sec, und Stillständen, 5 - 10 sec; 2, bei gleichbleibender Dauer des Vorschießens Stillstände 30 sec; 3, Vorschießen 15 - 30 sec, Stillstände 10 sec; 4, ruckhaftes Vorschießen ohne deutliche Stillstände; 5, gleichmäßige Strömung. Besonders am 4. Tag während der fraktionierten Lösung Wiedereintreten der Stase, die sich dann bis zum Ende des Versuches nicht mehr löst. Vom 6. - 7. Tag Dauer der Staselösung auf 5 - 6 Min. herabgesetzt durch progrediente Lösung, von Anrucken über ruckweises Vorschießen und schleppende Strömung bis zur Normalisierung der Strömungsverhältnisse.

Gesamtdauer des Adrenalinversuchs : Bis zum 7. Tag auf 15 - 30 Min. (Durchschnittswert 19 Min.) verlängert durch Verzögerung der Staselösung, während der Einfluß der verzögerten Ausbildung der Stase durch ihre kurze Dauer aufgehoben wird. An den folgenden Tagen Gesamtdauer unter 15 Min., durchschnittlich 12 Min.

b. Tumor mit O₂-Mangel:

Beginn der Adrenalinreaktion : wie bei den Kontrolltumoren. Allerdings reagiert die Arteriole vom 3. - 8. Tag etwas früher, etwa nach 25 sec.

Eintritt der Stase und Dauer der Stase : wie bei den Kontrolltumoren.

Dauer der Phase des Anruckens : bis zum

7. Tag verlängert auf 6 - 7 Min., danach wie bei den Kontrollen 1 - 2 Min.

Strömungsbeginn: 6 - 12 Min. nach Versuchsbeginn. Besonders hohe Werte zwischen 3. und 7. Tag, entsprechend der verlängerten Phase des Anrucksens.

Dauer der Normalisierung der Strömung: wie bei den Kontrolltumoren, aber kein erneuter Staseeintritt am 4. Tag.

Gesamtdauer des Adrenalinversuchs: wie bei den Kontrolltumoren.

4. Quantitative Untersuchung der Tumoren

Aus der graphischen Darstellung Abb. 5 geht hervor, daß die Gewichtszunahme der Tumoren zwischen 5. und 20. Tag nicht konstant bleibt, sondern zwischen 10. und 20. Tag rascher erfolgt als zuvor.

Am 5. Tag betrug das Gewicht des unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumors nur etwa ein Viertel des mittleren Gewichtes des Kontrolltumors (Tabelle 1). Bis zum 10. Tag nahm es jedoch so rasch zu, daß es zu diesem Zeitpunkt etwa drei Viertel, 72 %, ausmachte. Hier überschneiden sich bereits die Fehlerbereiche, der Vergleichsgewichte, die dementsprechend keinen signifikanten Unterschied mehr aufweisen. Im folgenden Zeitabschnitt näherte sich das Gewicht des Tumors mit O_2 -Mangel weiterhin dem des Kontrolltumors, allerdings langsamer als zuvor. Am 20. Tag betrug es 90 % des letzteren, wobei jeder der beiden Werte in den Fehlerbereich des anderen zu liegen kam.

Weiter ist aus Abb. 5 zu ersehen, daß der absolute Fehler des Mittelwertes mit den Tumorgewichten zunimmt. Es zeigte sich jedoch, daß der relative Fehler, das heißt das Verhältnis des Fehlers zum Mittelwert, während der Dauer unserer Untersuchungen annähernd konstant blieb und bei den Kontrolltumoren durchschnittlich etwas niedriger lag als bei den unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumoren (16 % : 22 %, Tabelle 1).

Fehler der Methode: Das am 5. Tag gemessene mittlere Gewicht des Tumors mit O_2 -Mangel wird zu klein angegeben, da die makroskopisch nicht sichtbaren Tumoren nicht in die Statistik einbezogen

werden konnten. Nehmen wir für sie ein maximales Gewicht von je 0,008 g an - das ist das geringste Gewicht der makroskopisch sichtbaren Tumoren -, so erhalten wir für das mittlere Gewicht des unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumors am 5. Tag einen maximalen Wert von 0,0238 g, so daß also der tatsächliche Mittelwert zwischen 0,016 und 0,024 g liegt und zwischen 25 und 40 % des mittleren Gewichtes des Kontrolltumors beträgt. Wir benutzen daher für unsere weiteren Untersuchungen einen verbesserten Wert von 0,02g.

5. Quantitative Untersuchung der Milzen

Wie aus Abb. 6 und Tabelle 2 ersichtlich ist, führt das 20-tägige Tumorwachstum zu einer Verdreifachung des Milzgewichtes. Während bei den Tumortieren ohne O_2 -Mangelbeatmung der Gewichtszuwachs pro Tag ständig größer wurde, stieg das Milzgewicht der Tumortiere mit O_2 -Mangelbeatmung bis zum 5. Tag auf das Doppelte des Ausgangswertes und auf etwa 180 % des Kontrollwertes an, blieb dann jedoch bis zum 10. Tag annähernd konstant (120 % des Kontrollwertes), stieg in der Folgezeit weiter an und erreichte ebenso wie das Milzgewicht der Kontrolltiere am 20. Tag das Dreifache des Ausgangswertes.

Die Streuung der Werte, das heißt der relative Fehler, war gering und betrug während der Versuchsdauer bei den Tumortieren mit und ohne O_2 -Mangelbeatmung 7 - 11 %. Die mittleren Milzgewichte der Tumortiere mit und ohne O_2 -Mangel zeigten nur am 5. Tag einen signifikanten Unterschied; am 10. Tag berührten sich ihre Fehlergrenzen, am 20. Tag lag jeder der beiden Werte im Fehlerbereich des anderen.

III. Literaturübersicht

A . Vaskularisation

Intravitalmikroskopische Untersuchungen über die Vaskularisation von Tumortransplantaten wurden erst möglich nach Einführung der Klarsicht-Kammer-Technik durch Sandison³¹ im Jahre 1929. Coman und Sheldon⁸ beobachteten, daß die erste sichtbare Wirkung ei-

ner transplantierten Geschwulst eine intensive Hyperämie in der Umgebung des Tumortransplantates war. Zu einer derartig stark vermehrten Blutfüllung des Gefäßsystems kommt es nach Kreyberg¹⁸ und Kern und Zander¹⁵ auch im Verlaufe der präkanzerösen Gefäßveränderungen. Allerdings führen die verwendeten cancerogenen Substanzen, Teer beziehungsweise Methylcholanthren, bald zu einer irreversiblen Gefäßwandschädigung, die sich in einer starken Schlingelung und Ektasiebildung manifestiert.- Bei Untersuchung der Vaskularisation des Brown-Pearce-Epithelioms des Kaninchens fanden Ide, Baker und Warren¹³ 3 - 8 Tage nach der Transplantation am Tumorrand eine dichte Gefäßproliferation, die sich mit allen Erscheinungen der Gefäßentwicklung im normalen Kontrollgewebe, aber viel rascher vollzog. Die Latenzzeit der Kapillarsprossung soll nach vergleichenden Untersuchungen von Algire und Legallais² an rasch und langsam wachsenden Tumoren abhängig sein von der Wachstumsrate der transplantierten Tumoren. Bei malignen Geschwülsten, die ihre Träger in 3 - 6 Wochen töten, betrug die Latenzzeit 2 - 3 Tage, bei Tumoren, die erst in 3 - 6 Monaten den Tod herbeiführen, gewöhnlich 8 Tage oder mehr. Das Ausmaß der Gefäßneubildung im Tumortransplantat wurde von Algire und Chalkley¹ quantitativ bestimmt und verglichen mit der Gefäßproliferation bei der Wundheilung und bei Einheilung eines normalen Transplantates. Der Vaskularisationsgrad des Tumors war 3 - 4 Tage nach Beginn der Kapillarsprossung doppelt so hoch wie der des umgebenden Gewebes und behielt diesen Wert in der Folgezeit bei, während bei der Wundheilung und im normalen Transplantat die Gefäßneubildung nur wenig über den Vaskularisationsgrad der Umgebung hinausging. Auf Grund dieser Ergebnisse glaubten die Autoren, daß die Fähigkeit zur fortgesetzten Stimulation der Gefäßproliferation ein spezifisches Charakteristikum maligner Veränderungen sei. Diese Annahme wurde widerlegt durch die Beobachtungen von Williams³⁹ am V 2 - Carcinom des Kaninchens. Dieses hat nicht die Fähigkeit, Endothelwachstum anzuregen und ist daher angewiesen auf die präformierten Gefäße des umgebenden Gewebes, in denen es jedoch eine starke Hyperämie hervorzurufen vermag. 1959 führte Scheid³² den Funktionstest in die Lebendbeobachtung der terminalen Tumorstrombahn ein. Er untersuchte die Reaktion der neugebildeten

Gefäße im Mesenterium von Ratten mit Yoshida-Ascites-Tumoren und von Mäusen mit S_2 - Ascites-Sarkomen unter Verwendung eines Tusche-Speicherungstestes, eines Wärmetestes und eines Adrenalin-testes. Dabei zeigte sich eine erhöhte Reagibilität der Mikro - zirkulation im Tiertumor, die der Autor verantwortlich macht für die besondere Neigung maligner Geschwülste zur Liquordiapedese, Leukodiapedese, Diapedesisblutungen und Stase. Weitere Testversuche wurden von Kligerman und Henel¹⁷ an der terminalen Strombahn von Hepatoma 134 der Maus mit Acetylcholin, CO_2 , und Adrenalin durchgeführt. Dabei zeigten Tumor- und Körpergefäße die gleiche Reaktionsbereitschaft. Algire und Legallais³ prüften das Verhalten der terminalen Strombahn des Tumors gegenüber peripherer Hypotension, die durch Histamin erzeugt wurde. Sie erhielten eine Verminderung der Blutzirkulation im Tumor, die abhängig war von Dauer und Grad der peripheren Hypotension. Die durch O_2 -Mangel verursachten morphologischen Veränderungen des Gefäßsystems wurden von Huerkamp und Opitz¹² am Augenhintergrund, von Mercker und Opitz²⁵ an der Pia Mater höhenangepaßter Kaninchen beobachtet. Es kam zur Erweiterung und Schlangelung bereits vorhandener, sowie zur Bildung neuer Gefäße. Aus seinen Untersuchungen über die pathogenetische Bedeutung des O_2 - Mangels schloß Büchner⁵ auf eine erhöhte Kapillarpermeabilität und erhebliche Störungen der Blutzirkulation, als Ausdruck einer durch die Hypoxie hervorgerufenen Irritation der terminalen Strombahn.

3. Quantitative Untersuchungen

1. Normales Tumorwachstum

Mehrere Autoren sind der Frage nach den Wachstumsgesetzen der Tumoren nachgegangen. Die erste befriedigende graphische und mathematische Wiedergabe des Tumorwachstums stammt von May - neord²⁴. Er legte dar, daß ein exponentielles Wachstumsgesetz nur solange möglich ist, als der ganze Tumor sich im Stadium aktiver Teilung befindet, daß sich aber das Wachstum nach einer kubischen Funktion vollzieht, sobald die aktive Teilung beschränkt ist auf eine mehr oder weniger dünne Schale, welche das nekrotische Tumorzentrum umschließt. Diese Erkenntnisse wur-

den bestätigt und erweitert durch die Untersuchungen von Schrek³⁴, der als Vergleichswerte für das Wachstum verschiedener Tumoren die Wachstumscharakteristika Latenzzeit und Wachstumsrate einführte. Für das Flexner-Jobling-Carcinom und den Walker 256-Tumor bestimmte er an Hand des mittleren Durchmessers der Tumoren die Latenzzeit (0. - 36 Tage) und die Wachstumsrate (0,5- 2,3 mm/ Tag). Hoffman, Goltz, Reinhard und Warren¹¹, die die Volumina eines Adenocarcinoms ermittelten, ergänzten die Wachstumscharakteristika durch die Wachstumskonstante (0,37/ Tag), aus der sich die mittlere Intermitosedauer errechnen läßt (ca. 46 Stunden). Die Ausweitung der quantitativen Untersuchungen auch auf das Wachstum von Ascitestumoren wurde von Klein und Révész¹⁶ unternommen, die feststellten, daß es sich nach denselben Gesetzen vollzieht wie das Wachstum solider Tumoren, obwohl beim Ascitestumor das Absterben der Zellen in wesentlich geringerem Ausmaß als bei nekrosereichen soliden Geschwülsten erfolgt. Das ist darauf zurückzuführen, daß die Ascites-Tumorzellen bessere Lebensbedingungen haben als die soliden Geschwülste. Die Autoren fanden jedoch eine Zunahme der Intermitosedauer, die sie auf eine allgemeine Alterung der Tumorzellen zurückführten. Ebenfalls mit Ascitestumoren arbeiteten Patt und Blackford²⁸, die wie Klein und Révész eine lineare Beziehung zwischen Quadratwurzel der Tumorzellzahlen und der Zeit nach Einimpfung erhielten, was gleichbedeutend sein soll mit dem kubischen Wachstumsgesetz solider Tumoren.

2. Tumorstoffwechsel unter Sauerstoffmangel

Den Anstoß zu umfangreichen Untersuchungen über das Verhalten von Tumoren unter O₂-Mangel gab die Arbeit von Warburg, Wind und Negelein³⁷ aus dem Jahr 1926. Sie berichteten, daß Tumorgewebe 66 % der zugeführten Glukose für die Gärung, 34 % für die Atmung verbraucht, daß jeder dieser beiden Wege der Energiegewinnung allein das Leben der Tumorzellen zu erhalten vermag und daß also ein Absterben der Tumorzellen infolge Energiemangel nur durch gleichzeitige Unterbindung von Atmung und Gärung zu erreichen ist. Die Gärung ist in der venösen Hälfte des Tumors wegen der hier vorliegenden schlechten Glukoseversorgung klein und reicht

nicht aus, um die Zellen bei zusätzlicher Hypoxämie am Leben zu erhalten. Die Autoren konnten diese Hypothese dadurch bestätigen, daß nach 40-stündiger Behandlung der Tumortiere mit 5 Vol% Sauerstoff die Hauptmenge der Tumorzellen keinen Stoffwechsel mehr aufwies, also abgetötet worden war.

In der Folgezeit beschäftigten sich zahlreiche Autoren mit der Möglichkeit einer Beeinflussung des Tumorstadiums durch erniedrigte und erhöhte Sauerstoff-Drucke. Die dabei angewandten Methoden und die erzielten Resultate waren uneinheitlich. So beobachteten Pollack, Taylor und Sortomme²⁹, die Mäuse mit einem Mamma-Adeno-Carcinom in einer Unterdruckkammer ($3/4$ atm) hielten, keine Wirkung auf die Todesquote. Dagegen erreichten Campbell und Cramer⁶ durch Herabsetzung des O_2 -Partialdruckes auf 10,4 % Wachstumsrückgänge beim Jensen-Sarkom der Ratte und vor allem beim Carcinom 63 der Maus. Ähnliche Ergebnisse erhielten Barach und Bickermann⁴ beim Sarkom 180 und Carcinom 755 nach 10-tägiger Behandlung mit einem O_2 -Partialdruck von 9,5 %. Algire und Legallais³, die durch Histamin eine Kreislaufstörung im Sinne einer Strömungsverlangsamung in den Tumorkapillaren erzeugten und dadurch eine Verschlechterung der O_2 -Versorgung des Tumorgewebes hervorriefen, fanden ein vermehrtes Absterben der Tumorzellen. Ausgehend von der Annahme, daß die zerstörende Wirkung des Sauerstoffmangels auf die maligne Geschwulst erst nach längerer Versuchsdauer zum Tragen kommt, hielten Sundstroem und Giragossintz³⁵ Ratten mit Flexner-Jobling-Carcinom und Jensen-Sarkom 6 Wochen lang in einer Unterdruckkammer (300 - 360 mm Hg) und beobachteten dabei im Durchschnitt 30 % Heilungen. Nissen²⁶ berichtet über eine Verminderung der Wachstumsrate des Ehrlich-Ascites-Tumors nach Behandlung mit 10 % O_2 . Bei radikalem Sauerstoff- und Glukoseentzug durch Unterbindung der Blutzufuhr für 3 - 6 Stunden kam es, wie Ietnansky und Allen¹⁹ berichten, zu einem raschen Absterben der Zellen von Yoshida-Sarkom und Walker-Tumor, wobei das Yoshida-Sarkom in den ersten 3 Stunden besser ansprach als der Walker-Tumor, in den folgenden 3 Stunden jedoch, im Gegensatz zum Walker-Tumor, keine signifikante Steigerung der Reaktion zeigte, so daß nach 6 Stunden bei letzterem ein höherer %-Satz der Tumorzellen zugrunde gegangen war als bei ersterem. Die Au-

toren schließen daraus, daß die uneinheitlichen Ergebnisse früherer Untersucher nicht nur durch den unterschiedlich radikalen O₂-Entzug, sondern auch durch die unterschiedliche Resistenz der Tumoren gegenüber Energiemangel bedingt waren.

3. Milzgewichte

In seinen Untersuchungen über die Organveränderungen bei Ratten nach 2 - 4 wöchigem Aufenthalt in der Unterdruckkammer fand Dalton⁹ eine geringe Vergrößerung der Milzgewichte, die er auf Grund seiner histologischen Befunde auf eine Vermehrung des blutbildenden Gewebes zurückführt. Friedell, Sherman und Sommers¹⁰ beobachteten bei tumortragenden Hamstern eine erhebliche Zunahme des Milzgewichtes. Unter Zugrundelegung ihrer histologischen und hämatologischen Befunde sahen sie die Ursache dafür in der vermehrten extramedullären hämatopoetischen Aktivität sowie in der Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems der Milz.

IV. B e s p r e c h u n g

A . Entwicklung der Tumorstrombahn

In der ersten Phase seines Wachstums ist der transplantierte Tumor auf die präformierten Gefäße seiner Umgebung angewiesen. Er besitzt jedoch die Fähigkeit, in diesem Gefäßsystem eine dauerhafte peristatische Hyperämie hervorzurufen, die eine ausreichende Ernährung gewährleistet. Dabei geht die Erweiterung der Strombahn und die dadurch bedingte Verlangsamung der Strömung Hand in Hand mit einer Schädigung der Gefäßwand. Aus dem Zusammenwirken dieser beiden Faktoren ergibt sich die besondere Neigung der terminalen Strombahn am Tumorrand zur Ausbildung ausgedehnter Teilstasen und zum Auftreten zahlreicher perikapillärer Diapedesisblutungen. Unter O₂-Mangel kommt es zu einer weiteren Verstärkung all dieser Zustände: Erweiterung und Strömungsverlangsamung erstrecken sich bis in den arteriellen Abschnitt des Kapillarnetzes, massenhaft perikapilläre Blutungen treten bereits einen Tag früher auf, und die Teilstasen sind noch weiter ausgedehnt.

Als Ursache für die Hyperämie und Gefäßwandschädigung werden verschiedene Metabolite diskutiert. Scheid³³ vertritt die Hypothese, daß die Milchsäure mit anderen Stoffwechselprodukten der malignen Geschwulst als vasoaktive Substanz in Frage kommt, und begründet sie mit der Beobachtung Warburgs³⁷, daß das Tumorgewebe im Gegensatz zu normalem Gewebe infolge seiner hohen Gärungsaktivität reichlich Milchsäure bildet. Algire und Legal-lais³, die bei Anwendung von Histamin eine Potenzierung der Dilatation und Wandschädigung sahen, wiesen darauf hin, daß diese Substanz, die aus abgestorbenen Zellen frei wird, für die genannten Veränderungen verantwortlich sein könnte. Wie Büchner⁵ berichtet, treten unter der Einwirkung allgemeiner Hypoxie an der normalen Strombahn ganz ähnliche Veränderungen auf. Sie sind in erster Linie bedingt durch die Milchsäureproduktion normaler Körperzellen bei Sauerstoffmangel. (Pasteur-Effekt) Der Pasteur-Effekt ist jedoch nach Warburg³⁷ im Tumorgewebe außerordentlich gering und kann daher kaum als Erklärung für die Verstärkung der Veränderungen der Mikrozirkulation herangezogen werden. Da, wie wir später sehen werden, die Tumorzellen unter dem Einfluß des O_2 -Mangels im Frühstadium der Tumorentwicklung eine gegenüber den Kontrolltumoren wesentlich erhöhte Sterbequote aufweisen, liegt die Vermutung nahe, daß das dabei vermehrt anfallende Histamin eine zusätzliche Gefäßdilatation und eine weitere Abnahme der Dichtigkeit der Blut-Gewebs-Schranke hervorruft.

Der Charakter des Adrenalinversuchs wird in dieser frühen Phase der Entwicklung sowohl durch die Reagibilität der terminalen Strombahn, als auch durch die ohnehin schon bestehende Kreislaufstörung in Form einer Strömungsverlangsamung geprägt. So ist der rasch eintretende Stillstand der Strömung in der Venole mitbedingt durch die von vornherein stark verlangsamte venöse Strömung. Denn da die Stromstärke abhängig ist von der 4. Potenz des Radius, kann schon eine geringe, nicht zur Beobachtung kommende Lumenverengung in den vorgeschalteten Strombahngebieten eine schleppende Strömung im venösen Schenkel zum Stillstand bringen. Deshalb tritt auch bei der unter O_2 -Mangel langsamer durchströmten Arteriole früher eine Reaktion auf als bei den Kontrollversuchen.- Ein vollständiger Stillstand von

1 - 1 1/2 Minuten Dauer erfolgt jedoch erst nach 2 - 3 Minuten. Gegenüber der Adrenalinreaktion an der normalen Endstrombahn des Rattenmesenteriums (Staseeintritt nach 1 Minute, Stasedauer 5 - 6 Minuten), ist also die Kontraktion von Arkadenarterie und Arteriolen verkürzt und tritt verspätet ein. Wahrscheinlich ist die Ursache für dieses Verhalten der Tumorstrombahn weniger in einer echten Verminderung ihrer Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin zu suchen, als vielmehr in ihrer veränderten Ausgangslage mit erheblicher Weitenänderung und grober Gefäßschädigung. Die dilatatorischen Stoffwechselprodukte des Tumorgewebes, die die peristatische Hyperämie der ortsständigen Strombahn hervorrufen, wirken demnach der konstriktorischen Adrenalinwirkung entgegen.- Auch in der fraktionierten Lösung der Stase zeigt sich dieses Wechselspiel zwischen konstriktorischer und dilatatorischer Wirkung. Dabei erfolgt die endgültige Lösung der Stase sehr viel später als beim Adrenalinversuch an der normalen Strombahn des Rattenmesenteriums. Die trotz der antagonistischen Wirkung dilatierender Substanzen verlängerte Adrenalinwirkung ist der Ausdruck einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit der terminalen Tumorstrombahn in der Lösungsphase des Adrenalinversuchs. Die Adrenalinempfindlichkeit der Tumorstrombahn ist also gegenüber der Empfindlichkeit der normalen Strombahn des Mesenteriums im ersten Teil des Adrenalinversuchs eher vermindert, im zweiten Teil dagegen deutlich erhöht. Für dieses Verhalten ergeben sich folgende Erklärungsmöglichkeiten: Die Adrenalinempfindlichkeit der Tumorstrombahn nimmt im Verlauf des Versuches zu. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß, infolge des durch Adrenalin hervorgerufenen Strömungsstillstandes und des dadurch bedingten Ausfalls der Versorgung des Tumorgewebes mit O_2 und Energielieferanten, der Stoffwechsel des Tumorgewebes vermindert ist, und dementsprechend eine Verringerung der gefäßerweiternden Stoffwechselprodukte eintritt. Dadurch wird die antagonistische Wirkung der Dilatatoren, die im ersten Teil des Adrenalinversuchs eine verminderte konstriktorische Erregbarkeit der Tumorstrombahn vortäuscht, abgeschwächt, so daß im zweiten Teil des Versuches die von vornherein bestehende Adrenalinüberempfindlichkeit manifest wird.

Bei den mit O_2 -Mangel beatmeten Tumortieren erfolgte die Lösung

der Stase früher als bei den normalen Tumortieren. Die O_2 -Mangelbeatmung scheint die Adrenalinüberempfindlichkeit der Tumorstrombahn in der Lösungsphase herabzusetzen. Es ist möglich, daß dieses Verhalten durch die erhöhte antagonistische Wirksamkeit der Dilatatoren vorgetäuscht wird, die jedoch während der Lösungsphase des Adrenalinversuchs in den Hintergrund tritt. Außerdem war die Phase des Anrucksens bei den mit O_2 -Mangel beatmeten Tumortieren etwa dreimal so lang wie bei den normalen Tumortieren. Das weist doch auf eine Änderung der Reaktionslage der terminalen Strombahn hin. Diese reagiert auf höhere Adrenalinkonzentrationen, die bei dem langsamen Abbau des Adrenalins nach 10 Minuten noch vorliegen, stärker (verspäteter Strömungsbeginn nach verlängerter Phase des Anrucksens), auf die nach 20 bis 30 Minuten Versuchsdauer schwächeren Konzentrationen dagegen weniger stark (beschleunigte Lösung) als die Strombahn der Kontrolltumoren.- Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, daß unsere O_2 -Mangel-Applikation in der Zeit bis zur Adaptation der Tiere bis an die Grenze der Verträglichkeit ging. Die intravitalmikroskopische Beobachtung wurde unmittelbar an die Beatmung angeschlossen. Bei der durch den akuten O_2 -Mangel hervorgerufenen "Emergency-Reaktion" kommt es zur Adrenalinausschüttung. Die Annahme liegt nahe, daß dadurch ein gewisser Gewöhnungseffekt auftritt, wobei die Reaktion auf physiologisch niedrige Dosen abgeschwächt, die auf höhere Dosen dagegen verstärkt wird. Diese Annahme stützt sich auf die Beobachtung, daß bei wiederholtem Adrenalinversuch an der normalen Tumorstrombahn die Stase rascher eintritt und sich früher löst, wobei die vorzeitige Lösung auf eine Gewöhnung an mittlere und schwache Adrenalinkonzentrationen, der beschleunigte Staseeintritt auf eine Überempfindlichkeit gegenüber hohen Adrenalindosen hinweist. Außerdem trat dieser Gewöhnungseffekt bei den Versuchstieren nur solange auf, als die Tiere nach akutem Sauerstoffmangel untersucht werden konnten, was später- nach dem 6.-7. Tag- infolge zunehmender Adaption nicht mehr möglich war. Eine bindende Aussage über die Ursache der veränderten Reaktionslage der terminalen Strombahn bei O_2 -Mangel ist nach unseren intravitalmikroskopischen Beobachtungen nicht möglich.

Nach 5 - 6 Tagen verändert sich die Mikro-zirkulation am Tumor -

rand durch die beginnende Kapillarproliferation. Sie wurde von allen Autoren mit Ausnahme von Williams³⁹ nach unterschiedlich langer Latenzzeit beobachtet; von Ide, Baker und Warren¹³ beim Brown-Pearce-Epitheliom nach 3 - 8 Tagen, von Algire und Chalkley¹ beim Mamma-Adeno-Carcinom und Sarkom 37 nach 3 Tagen, von Kligerman und Henel¹⁷ beim Hepatom 134 nach 3 - 5 Tagen, von Scheid³² bei der Ascitesform des S₂-Sarkoms und des Yoshida - Sarkoms nach 8 - 10 Tagen. Algire und Legallais² stellten fest, daß die Latenzzeit abhängig ist von der Wachstumsrate der Tumoren und bei rasch wachsenden Geschwülsten kürzer ist als bei langsam wachsenden.- Bei den mit O₂-Mangel behandelten Tieren beginnt die Gefäßsprossung trotz des viel geringeren Tumorstadiums bis zum 5. Tag zur gleichen Zeit wie bei den Kontrolltieren. Wenn auch weniger üppig, so erfolgt sie doch gewissermaßen in einer früheren Phase der Geschwulstentwicklung, etwa um 2-3 Tage verfrüht, da der unter O₂-Mangel gewachsene Tumor erst zwischen 7. und 8. Tag das Gewicht des Kontrolltumors am 5. Tag erreicht. Dieser Befund entspricht den Beobachtungen von Huerkamp und Opitz¹², daß O₂-Mangel nach einer Latenzzeit von 3 - 5 Tagen eine mäßige Kapillarproliferation hervorzurufen vermag. Nehmen wir an, daß zu dieser frühen Gefäßsprossung erst am 7. - 8. Tag die Neubildung der eigentlichen Tumorgefäße hinzutritt, so kann der unter O₂-Mangel gewachsene Tumor erst nach 9 - 10 Tagen das Ausmaß der Gefäßproliferation des Kontrolltumors einholen, was tatsächlich der Fall ist.

Die neugebildeten Gefäße zeigen den Bau sinusoider Kapillaren, die zwar die Funktion von Arteriolen beziehungsweise Venolen übernehmen, aber keine entsprechende Wandstruktur ausbilden. Diese geringe Neigung zur Differenzierung ist charakteristisch für das Gefäßsystem rasch wachsender Tumoren. Nach Beginn der Kapillarproliferation bilden sich die Dilatation und die gesteigerte Permeabilität der präformierten Gefäße bis etwa zum 10. Tag langsam zurück. Die Diapedesisblutungen hören auf, die Teilstasen treten nur mehr vereinzelt auf.

Dieser Funktionswechsel spiegelt sich auch im Adrenalintest wieder. Die Reaktion der Strombahn wird bestimmt durch eine allmähliche Abnahme der Wirksamkeit dilatierender Substanzen und durch eine wesentlich rascher erfolgende Abnahme ihrer Adrenalinem -

pfindlichkeit. Dadurch kommt es vom 7. - 10. Tag des Tumorwachstums gar nicht mehr zu einer vollständigen Kontraktion von Arterienarterie und Arteriolen. Es bestehen fließende Übergänge zwischen Stasebeginn und Staselösung. Eine solche atypische Reaktion der Tumorstrombahn wurde auch von Scheid ³² beschrieben. Vom 10. Tag an stabilisieren sich sowohl die Funktion als auch die Adrenalinreaktion der Strombahn am Tumorrund. Die Adrenalin-stase beginnt nach 35 sec mit Arteriolenkontraktion und Stillstand der Strömung in der ganzen Strombahn. Er dauert 3 - 4 Minuten. Die Lösung erfolgt progredient und rasch. Gegenüber der Adrenalinreaktion an der Strombahn des normalen Rattenmesenteriums erfolgt demnach der Staseeintritt und die Staselösung verfrüht. Das spricht dafür, daß die Strombahn des wachsenden Tumors, die im Stadium der peristatischen Hyperämie vor Beginn der Gefäßsprossung eine Adrenalinüberempfindlichkeit aufweist, im Verlauf ihrer Entwicklung gegenüber der Reizwirkung durch Adrenalin unempfindlicher wird. Auf dem Höhepunkt der Gefäßneubildung zeigt sie eine gegenüber der normalen Adrenalin-kontrolle verminderte Adrenalin-erregbarkeit.

Vom 5. Tag an schwindet der Einfluß des Sauerstoffmangels auf den Ablauf der Adrenalinreaktion. Das kann einmal darauf beruhen, daß, sobald der Tumor eine gewisse Größe erreicht hat, seine Stoffwechselprodukte, die im ersten Stadium der Entwicklung der Tumorstrombahn die Adrenalinreaktion erheblich beeinflussen, infolge von Diffusionsstörungen die Strombahn am Rand des Tumors nicht mehr erreichen. Zum andern tritt eine Gewöhnung der Strombahn an den Sauerstoffmangel ein, wie das auch durch andere Untersuchungen bestätigt wurde (Löblich ^{21,22}).

B. Tumorwachstum

Wayneord ²⁴, Schrek ³⁴ und andere Autoren fanden, daß das Wachstum des Tumorgewebes im Gegensatz zu dem des normalen Gewebes nicht nach einer Exponentialfunktion erfolgt. Unsere quantitativen Untersuchungen zeigen, daß das auch für den Yoshida-Tumor zutrifft; denn wie aus Abb. 7 ersichtlich ist, ergibt sich keine lineare Beziehung zwischen dem log des Gewichtes und der Zeit. Vielmehr geht aus dieser graphischen Darstellung hervor,

daß sowohl die normale Entwicklung des Tumors als auch seine Entwicklung unter O_2 -Mangel mit einer Phase rascher Gewichtsvermehrung beginnt, die gefolgt ist von einer Periode verlangsamten Wachstums. Die Ursache dieses charakteristischen Verhaltens sieht Mayneord²⁴ in der Neigung maligner Geschwülste zu regressiven Veränderungen. Er postuliert daher ein annähernd kubisches Anwachsen des Tumolvolumens und seines Gewichtes. Der experimentelle Beweis dafür wird dadurch erbracht, daß die Zunahme des Tumor-Durchmessers einer Geraden folgt.

Aus dem Gewicht G und dem spezifischen Gewicht s (= 1,038) eines sphärischen Tumors errechnet sich sein Durchmesser zu

$$D = 2 \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \cdot \frac{G}{s}}$$

Aus Abb. 8 geht hervor, daß der so ermittelte Durchmesser des Tumors mit und ohne O_2 -Mangel linear ansteigt. Die Hypoxie hat also keinen Einfluß auf das auch für das Yoshida-Sarkom gültige, kubische Wachstumsgesetz der malignen Geschwulst.

Die Steigung der Wachstumslinie (Abb. 8), das heißt die Zunahme des Durchmessers in der Zeiteinheit, entspricht der Wachstumsrate des Tumors. Sie beträgt für das Yoshida-Sarkom fast 1 mm pro Tag und liegt somit im Größenbereich der Wachstumsraten, die von den einzelnen Autoren für verschiedene rasch wachsende Tumoren angegeben werden. (Von Schrek³⁴ für das Flexner-Jobling-Carcinom 0,65 mm/Tag, für den Walker-Tumor 256 1,22 mm/Tag, für R 39 1,78 mm/Tag; von Klein und Révész¹⁶ für den Ehrlich-Ascites-Tumor 1,5 mm/Tag.) Auch die Wachstumsrate des Tumors wird durch den O_2 -Mangel nicht verändert, wie die gleiche Steigung der Wachstumslinien des Tumors mit und ohne O_2 -Mangel zeigt.

Schrek³⁴ definiert die Latenzzeit t_0 des Tumortransplantates als diejenige Zeit, die das Transplantat benötigt, um über den Ausgangswert seines Durchmessers d_0 hinauszuwachsen. Dieser beträgt bei Injektion von $0,1 \text{ cm}^3$ einer 100 fach verdünnten Asciteszellsuspension etwa 1,25 mm. Einen angenäherten Wert für die Latenzzeit erhält man durch Extrapolation der Wachstumslinie auf d_0 . Dabei ergibt sich für das Yoshida-Sarkom (1:100) eine Latenzzeit von 1,4 Tagen (Abb.8). Schrek³⁴ ermittelte für den Walker-Tumor und das Flexner-Jobling-Carcinom Latenzzeiten zwischen

0 und 36 Tagen, Patt und Blackford ²⁸ für den Krebs-Ascites-Tumor 1,5 Tage. Die Sauerstoffmangelbeatmung bewirkt eine Verlängerung der Latenzzeit auf über das Doppelte des Kontrollwertes, 3,2 Tage (Abb. 8) .

Ein letztes Wachstumscharakteristikum ist die Verdoppelungszeit T, das ist diejenige Zeit, in der sich das Tumorgewicht verdoppelt. Sie wird errechnet aus

$$G = G_0 \cdot 2^{\frac{t}{T}}$$

oder

$$T = 0.3 \frac{1}{\log G - \log G_0}$$

Darin bedeutet G das Tumorgewicht zur Zeit t und G_0 das Ausgangsgewicht des Tumortransplantates. Aus der Kurve, die man erhält, wenn man $\log G$ gegen die Zeit t setzt (Abb.7), können angenäherte Werte für die Verdoppelungszeit abgelesen werden. Da sie umgekehrt proportional ist der Steigung der Kurve in Abb.7, muß während des steilen, annähernd geradlinigen Verlaufs der Kurve vom 5. bis 9. Tag die Verdoppelungszeit klein und nahezu konstant sein (ermittelter Wert: 1,7 Tage). Im folgenden Abschnitt der Kurve zeigt sich eine Abnahme ihrer Steigung. Dem entspricht eine Zunahme der Verdoppelungszeit vom 9. - 10. Tag an. Die Zunahme der Verdoppelungszeit erfolgt ebenso wie die Abnahme der Steigung der Kurve Abb. 7 zunächst langsam, dann mit wachsender Geschwindigkeit. Setzt man die Verdoppelungszeit in Beziehung zum Zeitfaktor des Tumorwachstums, so zeigt die resultierende Kurve (Abb. 9) also keinen linearen Verlauf, sondern einen steilen Kurvenanstieg nach dem 15. Tag . Zwischen 16. und 20. Tag des Tumorwachstums beträgt die Verdoppelungszeit bereits 3,4 Tage.- Dieses Verhalten der Verdoppelungszeit wurde von Klein und Révész ¹⁶ auch bei Ascites-Tumoren beobachtet. Die Ursache der Verlängerung der Verdoppelungszeit ist darin zu suchen, daß im Tumor während der späten Phase seiner Entwicklung in sehr viel stärkerem Maße als zuvor regressive Veränderungen bis zu ausgedehnten Nekrosen auftreten. Andererseits ist die Verlängerung der Verdoppelungszeit als Ursache für das Abweichen des Wachstums der malignen Geschwulst vom exponentiellen Wachstumsgesetz anzusehen. Auch unter dem Einfluß des Sauerstoffmangels kommt es zu einer

Zunahme der Verdoppelungszeit, wobei jedoch der Verlauf der Zunahme erheblich verändert ist (Abb. 9). Die Verdoppelungszeit ist anfangs auf 1,2 Tage verkürzt und erreicht den Kontrollausgangswert erst zwischen 8. und 9. Tag. Da sie jedoch vom 14. Tag an rascher zunimmt, beträgt sie zwischen 17. und 20. Tag bereits 4,0 Tage und ist also gegenüber dem Kontrollwert um mehr als $1/2$ Tag verlängert.

Die Verdoppelungszeit entspricht dem Mittelwert aus der Intermitosedauer aller am Tumorgewicht beteiligten Zellen. Sie ist also abhängig von der Teilungsaktivität der lebenden Tumorzellen und von dem Anteil abgestorbener Zellen am Tumorgewicht. Da bereits vor dem Auftreten histologisch nachweisbarer Nekrosebezirke, also bei den Kontrolltumoren vor dem 9. - 10. Tag, eine allerdings nur geringe Zunahme der Verdoppelungszeit erfolgt, ist anzunehmen, daß sich schon im ganz jungen Tumor Alterungsvorgänge abspielen, wenn auch nur in geringfügigem Ausmaß. Die rasche Verlängerung der Verdoppelungszeit nach dem 10. Tag zeigt, daß in dieser Phase der Entwicklung ein beschleunigtes Absterben der Tumorzellen einsetzt.

Wie wir am Tumorgewicht des 5. und des 10. Tages sahen, bleibt der unter O_2 -Mangel wachsende Tumor bis zum 10. Tag gegenüber dem Kontrolltumor in seinem Wachstum zurück. Der Vergleich der Verdoppelungszeiten zeigt, daß bei allgemeiner Hypoxie auch die Alterungs- und Absterbevorgänge im Tumor verzögert beginnen. Wie aus Abb. 9 ersichtlich ist, nehmen sie etwa vom 9. - 14. Tag beim Versuchstumor denselben Verlauf wie beim Kontrolltumor vom 5. - 9. Tag. Ihre Verzögerungszeit beträgt also 4 Tage. Die Verzögerungszeit des Wachstums beträgt beim Tumor mit O_2 -Mangel gegenüber den Kontrollen 2 - 3 Tage; das heißt, das Gewicht des unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumors erreicht erst 2 - 3 Tage später das Gewicht des Kontrolltumors. Es ist daher interessant festzustellen, daß der unter O_2 -Mangel gewachsene Tumor ungefähr bis zum 14. Tag trotz gleichen Gewichtes in geringerem Maße zu regressiven Veränderungen neigt als der Kontrolltumor. Dagegen weist die raschere Zunahme der Verlängerung der Verdoppelungszeit beim Wachstum des Tumors unter O_2 -Mangel darauf hin, daß die Nekroseneigung im Tumorgewebe infolge des O_2 -Mangels vom 17. Tag an wesentlich stärker aus-

geprägt ist als bei den Kontrollen.

Die Latenzzeit ist wie die Verdoppelungszeit abhängig von der Teilungsaktivität und von der Sterbequote der Zellen. Ist letztere gleich null, so ist auch die Latenzzeit null, da das Tumortransplantat sofort zu wachsen beginnt. Je mehr Zellen des Transplantates absterben, umso länger muß es dauern, bis die überlebenden Zellen den durch Lyse und Resorption bedingten Gewichtssturz auffangen, ausgleichen und schließlich übertreffen. Deshalb kann also auch die Verlängerung der Latenzzeit durch O_2 -Mangel mit einer erhöhten Zellmortalität des Tumors in seinem frühesten Entwicklungsstadium erklärt werden.

Wir können daraus den Schluß ziehen, daß eine allgemeine Hypoxie sowohl in den frühesten, als auch in den späten Stadien der Tumorentwicklung eine erhöhte Absterberate der Tumorzellen bedingt, während sie die dazwischen liegenden Stadien, soweit aus den Kurven abzuleiten ist, nicht meßbar zu beeinflussen scheint.

Entsprechend lassen sich die Befunde früherer Untersucher über die Auswirkung des O_2 -Mangels in zwei Gruppen einteilen: in solche, die durch die Verlängerung der Latenzzeit bedingt sind, und in solche, die auf der vermehrten Nekrosebereitschaft im Spätstadium beruhen. Zur ersten Gruppe gehören die Befunde von Barach und Bickermann⁴ für das Sarkom 180 und die von Campbell und Cramer⁶ für das Jensen-Sarkom und das Carcinom 63 nach 10 beziehungsweise 14 tägigem Tumorwachstum. Während sich die beiden Sarkome ganz ähnlich verhalten wie das Yoshida-Sarkom - das Gewicht des Sarkom 180 ist am 10. Tag auf 78 % des Kontrollwertes vermindert, das des Yoshida-Sarkoms auf 75 % und das des Jensen-Sarkoms am 14. Tag auf 70 % - zeigt das Carcinom 63 ebenfalls am 14. Tag eine wesentlich stärkere Wachstumsverminderung - 33 %. Da die initiale Verminderung des Tumorgewichtes umso ausgeprägter ist und umso länger andauert, je stärker die Verlängerung der Latenzzeit, also die Empfindlichkeit des Transplantates gegenüber Sauerstoffmangel, ist, scheint die Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber Hypoxämie bei den verschiedenen Tumoren ein recht unterschiedlich hohes Ausmaß zu erreichen.

Dieses unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Tumoren

zeigt sich auch in den Befunden der zweiten Gruppe, die aus Untersuchungen hervorgehen, bei denen die O_2 -Mangelbeatmung entweder so lang ausgedehnt wurde, daß ihre Wirkung auf die späte Phase der Tumorentwicklung miterfaßt werden konnte (Sundstroem und Giragossintz ³⁵; Pollack und Mitarbeiter ²⁹) oder aber erst am reifen Tumor eingeleitet wurde (Warburg und Mitarbeiter ³⁷, Letnansky und Allen ¹⁹). Während Sundstroem und Giragossintz unter Dauerbehandlung mit einem Unterdruck von $1/2$ atm beim Flexner-Jobling-Carcinom und Jensen-Sarkom etwa 30 % endgültige Heilungen beobachteten, konnten Taylor und Mitarbeiter durch Unterdruck von $2/3$ atm beim Mamma-Adeno-Carcinom nur eine geringe Wirkung auf die Überlebenszeit der Tumortiere, aber keine Heilungen erzielen. Die Erfolge von Warburg, Wind und Negelein ³⁷ bei Behandlung mit 5 % O_2 für 40 Stunden wurden ebenfalls am Flexner-Jobling und am Jensen-Tumor erhalten. Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind nur bedingt vergleichbar, da die angewandten Methoden sehr uneinheitlich sind. Dagegen zeigen die vergleichenden Untersuchungen von Letnansky und Allen am Yoshida- und am Walker-Tumor, daß diese beiden Geschwülste gegenüber dem durch Ischämie erzeugten Energiemangel nicht nur sehr unterschiedliche Resistenzen, sondern auch ganz charakteristische Verläufe der Resistenzentwicklung während der Dauer der Ischämie aufweisen. Der Yoshida-Tumor spricht anfangs gut an, etwa die Hälfte der Zellen stirbt in den ersten drei Stunden ab. Die andere Hälfte besitzt jedoch eine so große Widerstandskraft, daß auch ein sechsstündiger Energiemangel sie nicht schädigt. Dagegen sterben die Zellen des Walker-Tumors erst nach längerer Ischämie, aber dann mit zunehmender Geschwindigkeit ab, so daß nach sechs Stunden nur mehr 30 % überleben.

Die Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff-Mangel ist jedoch nicht nur bei den einzelnen Tumoren, sondern, wie wir gesehen haben, auch in den verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung sehr unterschiedlich stark ausgebildet. Dabei fällt auf, daß der Sauerstoff-Mangel jeweils nur die Absterbevorgänge unterstützt, die sich bereits bei der normalen Entwicklung der malignen Geschwulst abspielen.

Im frühesten Stadium seiner Entwicklung schafft sich das Tu -

mor-Transplantat durch Erzeugung einer peristatischen Hyperämie in der ortsständigen Strombahn günstige Ernährungsbedingungen. Diese Umstellung der Strombahnfunktion am Tumorrand erfolgt jedoch erst nach einer Latenzzeit von 24 - 48 Stunden. Während dieser Zeit ist die Versorgung des Transplantates mit Energielieferanten und Sauerstoff unzureichend; ein Teil der implantierten Tumorzellen stirbt ab. Werden außerdem die anfangs ungünstigen Ernährungsbedingungen des Transplantates durch eine verminderte Sauerstoffspannung des Blutes noch weiter verschlechtert, so wird dadurch die Sterbequote der Tumorzellen erhöht, und die Zahl der implantierten Tumorzellen durch O_2 -Mangel sekundär erheblich vermindert. Da nach Klein und Révész¹⁶ die Latenzzeit umgekehrt proportional der Zahl der überimpften Tumorzellen ist, muß der O_2 -Mangel folgerichtig zu einer Verlängerung der Latenzzeit führen.

Vergleichbare Vorgänge spielen sich am alternden Tumor ab, bei dem es erneut zu einer Verschlechterung der Ernährungsbedingungen kommt, die für die Entstehung von Nekrosen verantwortlich ist. Die Ursache dieser Verschlechterung ist noch umstritten. Lewis²⁰ stellte fest, daß die rasch wachsenden Tumoren eine erhöhte Nekroseneigung aufweisen und erklärte dieses Verhalten auf Grund seiner histologischen Untersuchungen dadurch, daß sich das Tumorgewebe zu weit von den Kapillaren entfernt und zusätzlich durch Kompressionswirkung die Blutzirkulation unterbricht. Bei den Lebendbeobachtungen von Algire und Chalkley¹ zeigte sich jedoch, daß eine mangelhafte Kapillarisation der rasch wachsenden malignen Geschwulst tatsächlich nicht vorliegt, sondern durch den postmortalen Kollaps von zwei Dritteln der Tumorgefäße vorgetäuscht wird. Die als Gegenbeweis zitierte intravitalmikroskopische Beobachtung von Williams³⁹, daß die Gefäße durch die Druckwirkung des Tumorgewebes verdrängt werden, kann insofern nicht als allgemein gültig angesehen werden, als es sich dabei nicht um neugebildete, tumoreigene Gefäße handelt, da das von ihm untersuchte V 2-Carcinom im Gegensatz zu allen anderen bisher im Lebendversuch untersuchten Tumoren keine Kapillarproliferation hervorzurufen vermag. Deshalb ist es auf das erweiterte ortsständige Gefäßsystem angewiesen, dringt in dieses ein und zerstört es durch Kompression. Nach

Algire und Legallais² zeigen die langsam wachsenden Tumoren mit geringer Nekroseneigung im Gegensatz zu den rasch wachsenden Geschwülsten mit starker Nekroseneigung eine beachtliche Differenzierung der neugebildeten Gefäße in Arteriolen und Venolen. Dementsprechend sehen Waters und Green³⁸ die Ursache für die zentralen Nekrosen rasch wachsender maligner Geschwülste darin, daß ihr Gefäßbett von Sinusoiden mit mangelhaft ausdifferenzierter Wandstruktur gebildet wird. Offenbar ist die starke Nekroseneigung maligner Geschwülste zum großen Teil auf ein Mißverhältnis zwischen Tumorstromwachstum und Entwicklung und Differenzierung des Gefäßsystems zurückzuführen. Sobald dieses Mißverhältnis in Erscheinung tritt - in der späten Phase des Tumorstromwachstums -, kommt es im Bereich des venösen Schenkels der Strombahn zum Gewebestod durch Energiemangel. Dieser Energiemangel wird, wie Warburg und Mitarbeiter³⁷ fanden, durch Sauerstoffmangel verschärft, so daß das Nekrosezentrum eine weitere Ausdehnung erfährt. Daraus resultiert eine Verlängerung der Verdoppelungszeit, die von dem Anteil toter Zellen am Tumorgewicht abhängig ist, während eine Verminderung des Gewichtes sich naturgemäß erst später bemerkbar machen wird. Da bei unseren Untersuchungen eine Verlängerung der mittleren Intermitosedauer erst zwischen 17. und 20. Tag bemerkbar wurde, ist anzunehmen, daß eine Verminderung des Gewichtes des unter O_2 -Mangel gewachsenen Tumors gegenüber dem des Kontrolltumors erst nach dem 20. Tag des Tumorstromwachstums in Erscheinung zu treten vermag.

Allerdings scheint das Gefäßsystem des unter O_2 -Mangel wachsenden Tumors später insuffizient zu werden als das des Kontrolltumors, was sich aus seiner bis etwa zum 14. Tag verkürzten Verdoppelungszeit ergibt. Wir haben oben bereits darauf hingewiesen, daß die allgemeine Hypoxie eine zusätzliche mäßige Neubildung von Gefäßen bedingt, die in einer relativ früheren Entwicklungsphase des Tumors beginnt und später eine Bereicherung der normalen Tumorstrombahn darstellt. Das könnte die Ursache dafür sein, daß die regressiven Vorgänge im Tumorgewebe verzögert auftreten. Wir haben eine Verzögerungszeit von 4 Tagen ermittelt, wobei die Verzögerungszeit des Gewichtes mit $2\frac{1}{2}$ Tagen beteiligt ist. Stellen wir außerdem die um $2 - 2\frac{1}{2}$ Tage

verfrühte Kapillarproliferation in Rechnung, so erhalten wir eine Verzögerungszeit von 4 1/2 - 5 Tagen, die bei Berücksichtigung des verhältnismäßig geringen Ausmaßes der verfrühten Gefäßsprossung mit der tatsächlich beobachteten Verzögerungszeit leicht in Einklang gebracht werden kann.

Da die verschiedenen Tumorarten sowohl unterschiedlich lange Latenzzeiten als auch unterschiedlich starke Nekroseneigung aufweisen, liegt die Vermutung nahe, daß auch ihre unterschiedlich hohe Empfindlichkeit gegenüber Hypoxie teilweise auf die Eigenart inner Vaskularisation zurückzuführen ist. Daß daneben noch ein weiterer Faktor wirksam ist, geht aus den Untersuchungen von Ietnansky und Allen¹⁹ hervor, die auch nach Ausschaltung der Blutzirkulation Resistenzunterschiede gegenüber Energiemangel beobachteten. Welcher dieser beiden Faktoren jedoch die Hauptrolle spielt, darüber können unsere Untersuchungen nicht Aufschluß geben.

C. Milzgewichte

Auf jeden resorptiven Vorgang im Organismus reagiert das Milzgewicht der Ratte besonders empfindlich im Sinne einer Zunahme. Friedell, Sherman und Sommers¹⁰ ermittelten das größte durchschnittliche Milzgewicht bei tumortragenden Tieren. Das morphologische Substrat dieser Vergrößerung war eine geringe Proliferation der erythropoetischen Zellen und eine erhebliche Hyperplasie des reticulo-endothelialen Systems der Milz. Deshalb nahmen Friedell und Mitarbeiter an, daß die Splenomegalie zurückzuführen sei auf die fortschreitende Gewebse Nekrose im wachsenden Tumor, die eine erhöhte Resorptionsleistung der Milz erfordert. Tatsächlich konnten sie die Zunahme des Milzgewichtes durch Injektion eines zellfreien Extraktes aus dem nekrotischen Anteil des Tumors reproduzieren. Die extramedulläre hamatopoetische Aktivität bei Tumorträgern kompensiert die durch das Wachstum der malignen Geschwulst hervorgerufene Anämie, die nach Taylor und Pollack³⁶ bereits beim noch nicht makroskopisch sichtbaren Tumor auftritt und hier wahrscheinlich durch eine direkte destruktive Wirkung auf das Hamoglobin bedingt ist. Zu dieser primären Anämie tritt im Spätstadium des Ge -

schwulstwachstums eine sekundäre Anämie infolge von Hamorrhagien.- Extramedulläre Blutbildung und Resorption von Tumorzelltrümmern sind also die Ursache des anfangs langsam, dann zunehmend rasch erfolgenden Ansteigens der Milzgewichte bei den normalen Tumortieren.

Nach Daltons⁹ Untersuchungen führt auch die Sauerstoffmangelbeatmung zu einer als Adaptionsvorgang aufzufassenden hämopoetischen Aktivität der Milz. Die dadurch verursachte Vergrößerung des Milzgewichtes scheint gering zu sein; es beträgt nach 2 Wochen dauernder Sauerstoffmangelbeatmung nur 120 % des Ausgangswertes.

Die Adaptionsreaktion bietet also keine ausreichende Erklärungsmöglichkeit dafür, daß am 5. Tag des Tumorstadiums das Milzgewicht der Tumor-Tiere mit O_2 -Mangel gegenüber dem der Tumortiere ohne O_2 -Mangel fast verdoppelt ist. Es ist dies vielmehr eine Auswirkung des vermehrten Absterbens der Tumorzellen und der dadurch erforderlich werdenden vermehrten Resorptionsleistung der Milz. Wie Abb. 6 zeigt, bleibt vom 5. - 10. Tag das Milzgewicht unter O_2 -Mangel nahezu konstant, entsprechend unserer Beobachtung, daß in dieser Zeit die Sterbequote der Tumorzellen gering ist und durch die allgemeine Hypoxie nicht beeinflusst wird. Am 20. Tag sind die Milzgewichte der Tumor-Tiere mit und ohne O_2 -Mangel etwa gleich hoch, obwohl zu diesem Zeitpunkt die Nekroseneigung des Tumors bei ersteren größer ist als bei letzteren. Es ist jedoch anzunehmen, daß diese kurz vor dem 20. Tag erfolgende Zunahme der Nekroseneigung erst später ihren Ausdruck findet in einer verstärkten Zunahme des Milzgewichtes bei den mit Sauerstoffmangel beatmeten Tumor-Tieren, da zwischen Absterben der Tumorzellen und der gesteigerten Proliferation des reticulo-endothelialen Systems der Milz doch eine gewisse Latenzzeit besteht.

V. S c h l u ß b e t r a c h t u n g

Die vorliegenden Untersuchungen bilden einen Beitrag zur Frage der Wachstumsbeeinflussung der malignen Geschwulst durch Sauerstoffmangel. In Erweiterung früherer Untersuchungen prüften wir seine Wirkung auf verschiedene Stadien der Tumorent-

wicklung und setzten sie in Beziehung zum Verhalten der terminalen Strombahn am Tumorrund. Dabei zeigte sich, daß die Funktion der terminalen Strombahn bei Hypoxie nur geringe Abweichungen gegenüber der Funktion der Strombahn der Kontrolltumoren aufweist. Dagegen haben unsere quantitativen Untersuchungen ergeben, daß sich der Sauerstoffmangel auf bestimmte Phasen der Entwicklung des Tumors wesentlich im Sinne einer Wachstumsverzögerung auswirkt. Solange die Strombahn eine ausreichende Ernährung des rasch wachsenden Gewebes gewährleistet, hat die verminderte O_2 -Spannung des Blutes keinen meßbaren Einfluß auf die Entwicklung des Tumors. Ist das aber nicht mehr oder noch nicht der Fall, so bedingt der Sauerstoffmangel einen zusätzlichen Energiemangel und führt zu einem vermehrten Zelluntergang.

Als Nebentbefund stellten wir fest, daß die erhöhte Mortalität der Tumorzellen bei O_2 -Mangel mit einer stärkeren Vergrößerung der Milzgewichte einhergeht, wobei die Erhöhung des Milzgewichtes jedoch als unspezifische Reaktion aufzufassen ist und lediglich Ausdruck einer vermehrten resorptiven Leistung des reticulo-endothelialen Systems der Milz bei vermehrtem Zerfall von Tumorgewebe darstellt.

VI. Zusammenfassung

Der Einfluß des Sauerstoffmangels auf das Wachstum des soliden Yoshida-Sarkoms der Ratte und auf die Vaskularisation am Tumorrund wird in einem Zeitraum von 5 - 20 beziehungsweise 3 - 13 Tagen untersucht. Die Versuchstiere wurden einer intermittierenden Sauerstoffmangelbeatmung (10 - 12 % O_2) ausgesetzt. Die dadurch verursachte Verminderung des Tumorgewichtes war nur am 5. Tag des Tumorstwachstums signifikant, am 10. und 20. Tag dagegen gering. Auch der Einfluß des O_2 -Mangels auf die Mikrozirkulation am Tumorrund im Sinne einer vermehrten Dilatation, Strömungsverlangsamung und Gefäßwandschädigung sowie einer veränderten Adrenalinempfindlichkeit war nur bis zum 5. - 7. Tag deutlich ausgeprägt.

Der Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Wachstumscharakteristika des Tumors wird an Hand der Literatur und unter Berücksichtigung

sichtigung der Verhältnisse der terminalen Strombahn am Tumor -
rand diskutiert.

VI. L i t e r a t u r n a c h w e i s

1. Algire G.H., Chalkley H.W.: Vascular Reactions of normal and malignant Tissues in vivo. I. Vascular Reactions of Mice to Wounds and to normal and neoplastic Transplants. J. of the Nat. Can. Inst. 6, 73 (1945)
2. Algire G.H., Legallais F.Y.: Growth Rate of transplantable Tumors in Relation to Latent Period and Host Vascular Reaction. Canc. Res. 7, 724 (1947)
3. Algire G.H., Legallais F.Y.: Vascular Reactions of normal and malignant Tissues in vivo. IV. The Effect of peripheral Hypotension on transplanted Tumors. J. of the Nat. Can. Inst. 12, 1 (1952)
4. Barach A.L., Bickermann H.A.: Effect of Anoxia on Tumor - Growth with special Reference to Sarkom 180 implanted in C 57 Mice. Canc. Res. 14, 672 (1954)
5. Büchner F.: Die pathogenetische Wirkung des allgemeinen Sauerstoffmangels. Zbl. Path. 83, 53 (1945)
6. Campbell J.A., Cramer W.: Some Effects of Alteration of Oxygen Pressure in the inspired Air upon Cancer Growth and Body-Weight of Rats and Mice. The Lancet 1, 828 (1928)
7. Chambers R., Zweifach B.W.: Topography and Function of the mesenteric capillary Circulation. Amer. J. Anat. 75, 173 (1944)
8. Coman D.R., Sheldon W.F.: The Significance of Hyperemia around Tumor Implants. Am. J. Path. 22, 821 (1946)
9. Dalton A.J.: Organ Changes in Rats exposed repeatedly to lowered Oxygen Tension with reduced barometric Pressure. J. of the Nat. Can. Inst. 6, 161 (1945)
10. Friedell G.H., Sherman J.D., Sommers S.C.: Spleen and Liver in the Anemia of the Tumor bearing Hamster. Arch.Path. 70/3, 363 (1960)
11. Hoffman I.G., Goltz H.L., Reinhard M.C., Warner S.G.: Quantitative Determination of the Growth of a transplantable Mouse Adenocarcinom. Canc. Res. 3, 237 (1943)
12. Huerkamp B., Opitz E.: Blutgefäße des Augenhintergrundes bei höhenangepaßten Kaninchen. Pflügers Archiv 252, 129 (1950)

13. Ide A.G., Baker N.H., Warren S.L.: Vascularisation of the Brown-Pearce Rabbit Epithelioma Transplant as seen in the transparent Ear-Chamber. Amer. J. Roentgenol. 42, 891(1939)
14. Illig L.: Die Terminale Strombahn. Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen. Bd. X. Springer-Verlag. Berlin - Göttingen - Heidelberg 1961
15. Kern G., Zander J.: Gefäßveränderungen im Verlauf der Carcinogenese. Lebendbeobachtung am Ohr der Maus nach Pinse - lung mit Methylcholanthren. Zeitschrift für Krebsforschung 63, 168 (1959/60)
16. Klein G., Révész L.: Quantitative Studies on the Multiplication of neoplastic Cells in vivo. 1. Growth Curves of the Ehrlich and MCIM Ascites Tumors. J. Nat. Can. Inst. 14, 229 (1953)
17. Kligerman M.M., Henel D.K.: Some Aspects of the Microcirculation of a transplantable experimental Tumor. Radiology 7615, 810 (1961)
18. Kreyberg L.: Über präkanzeröse Gefäßveränderungen. Virchows Archiv 273, 367 (1929)
19. Letnansky K., Allen F.M.: Über die Schädigung von Ratten-Tumoren durch Ischämie. Zeitschrift für Krebsforschung 63, 12 (1959)
20. Lewis W.H.: The vascular Pattern of Tumors. Bull. Johns Hpk. Hosp. 41, 156 (1927)
21. Löblich H.J.: Die Entwicklung des silikotischen Granuloms unter den Bedingungen des O₂-Mangels. Internationale Staublungentagung in Münster 1962
22. Löblich H.J.: Entwicklung der experimentellen Silikose bei O₂-Mangel-Beatmung. 5. Tagung über Grundfragen aus der Silikose-Forschung. Göttingen 1963
23. Löblich H.J.: Intravitalmikroskopische Beobachtungen über die Entwicklung experimenteller Tumoren. I. Eine Methode zur Überführung von Ascites - Tumoren in solide Geschwülste.
24. Mayneord W.V.: On a Law of Growth of Jensens Rat Sarcoma. Amer. J. Canc. 16, 841 (1932)
25. Mercker H., Opitz E.: Gefäße der Pia Mater höhenangepaßter Kaninchen. Pflügers Archiv 251, 117 (1949)

26. Nissen N.J.: Investigations of Growth and Metabolism of Ehrlich Ascites-Tumor-Cells with special Reference to the Influence of Oxygen Tension. Thesis 112 (1962)
27. Nordmann M. : Kr islaufst rungen und pathologische Histologie. Dresden und Leipzig: Theodor Steinkopff 1933
28. Patt H.M., Blackford M.E.: Quantitative Studies of the Growth Response of the Krebs-Ascites-Tumor. Canc. Res. 14, 391 (1954)
29. Pollack M.A., Taylor A., Sortomme C.L.: The Effect of Variations of Oxygen-Pressure upon Tumor Transplants. Canc. Res. 2, 828 (1942)
30. Ricker G., Regendanz P.: Beitr ge zur Kenntnis der  rtlichen Kreislaufst rungen. Virchows Archiv 231, 1 (1921)
31. Sandison J.C.: A new Method for the Study of living growing Tissue by the Introduction of a transparent Chamber into the Rabbits Ear. Anat. Rec. 28, 281 (1924)
32. Scheid P.: Tierexperimentelle Untersuchungen  ber die Funktion des Geschwulststroma. Krebsforschung und Krebsbek mpfung 3, 137 (1959 a)
33. Scheid P.: Tierexperimentelle Untersuchungen  ber die Funktion des Krebsstroma. Verh. Dtsch. Gesellsch. Path. 42. Tg. Wien 1958, 471- 477. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1959
34. Schrek R.: A quantitative Study of the Growth of the Walker Rat Tumor and the Flexner-Jobling Rat Carcinoma. Amer. J. Canc. 16, 841 (1932)
35. Sundstroem E.S., Giragossintz G.: A Demonstration of the Curability of Malignoma in Rats by a Low Pressure Environment. Proc. Soc. Exp. Biology Med. 27, 511 (1929/30.)
36. Taylor A., Pollack M.A.: Hemoglobin Level and Tumor Growth. Canc. Res. 2, 223 (1942)
37. Warburg O., Wind F., Negelein E.:  ber den Stoffwechsel von Tumoren im K rper. Klin. Wschrft. 829 (1926)
38. Waters H.G., Green J.A.: The vascular System of two transplantable Mouse Granulosa-Cell-Tumors. Canc. Res. 19, 326 (1959)
39. Williams R.G.: The Vascularity of normal and neoplastic Grafts in vivo. Canc. Res. 11, 139 (1951)

T a b e l l e n

T u m o r		Mittelwert (g)	abs. Fehler	rel. Fehler	Signifikanz $\geq (3,29)$
5 Tage	O ₂ -Mangel	0,0158	0,0033	21 %	5,1
	Kontrolle	0,0621	0,0083	13 %	
10 Tage	O ₂ -Mangel	0,2671	0,0577	22 %	1,0
	Kontrolle	0,3714	0,0724	19 %	
20 Tage	O ₂ -Mangel	3,8529	0,8393	22 %	0,4
	Kontrolle	4,2858	0,6465	15 %	
M i l z					
5 Tage	O ₂ -Mangel	1,1723	0,0783	7 %	5,3
	Kontrolle	0,6396	0,0624	10 %	
10 Tage	O ₂ -Mangel	1,2180	0,0874	7 %	1,5
	Kontrolle	1,0088	0,1129	11 %	
20 Tage	O ₂ -Mangel	1,7120	0,1193	7 %	0,65
	Kontrolle	1,8073	0,1247	7 %	

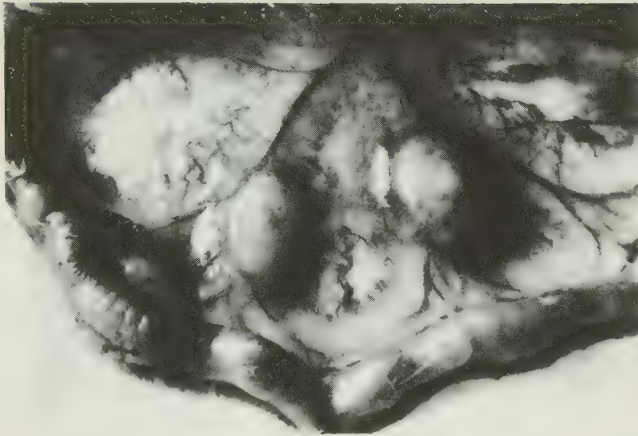


Abb.1: Versuchsnummer L 3d/53. Solides Yoshida-Sarkom(RY-Tumor) 13Tage nach intramesenterialer Applikation einer Tumorzellaufschwemmung 1:100.

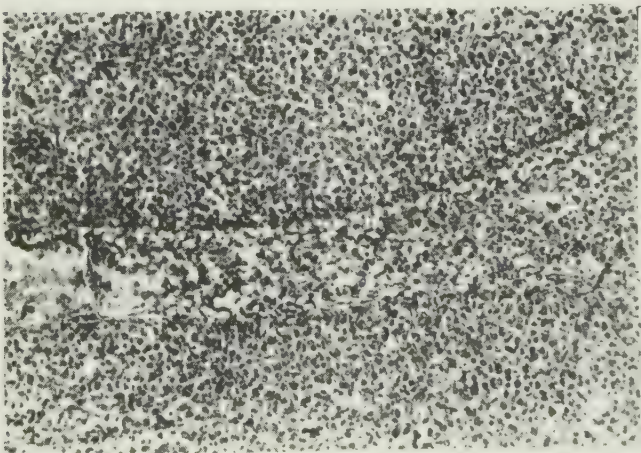


Abb.2: Versuchsnummer L25b/52. Solides Yoshida-Sarkom 7 Tage nach intramesenterialer Injektion einer Tumorzellaufschwemmung 1 : 100. Tumoreinbruch in Vene. H.E.-Präparat. Vergrößerung 100x.

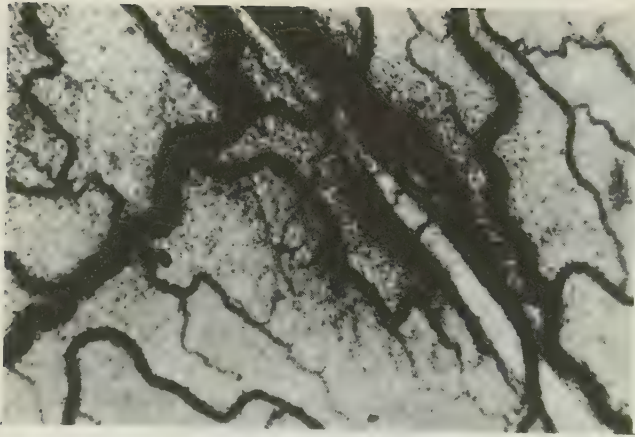


Abb.3: Versuchsnummer L 4d/53. Vaskularisiertes intramesenteriales Tumorknötchen mit langsam durchströmter Strombahn. Teilstase. Im Zentrum des Knötchens eine Lymphbahn mit segmentärer Kontraktion. Lebendbeobachtung. Vergrößerung 35x.

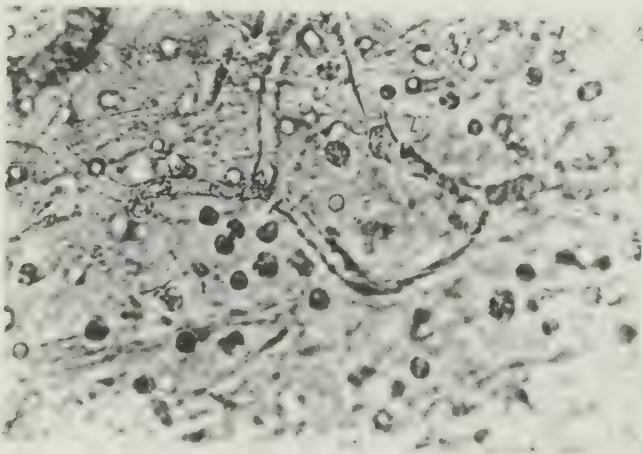


Abb.4: Versuchsnummer L 27 g / 62. Tumorzellen zwischen leergelaufenen weiten Kapillaren bei Vollstase. Lebendbeobachtung. Vergrößerung 23x.

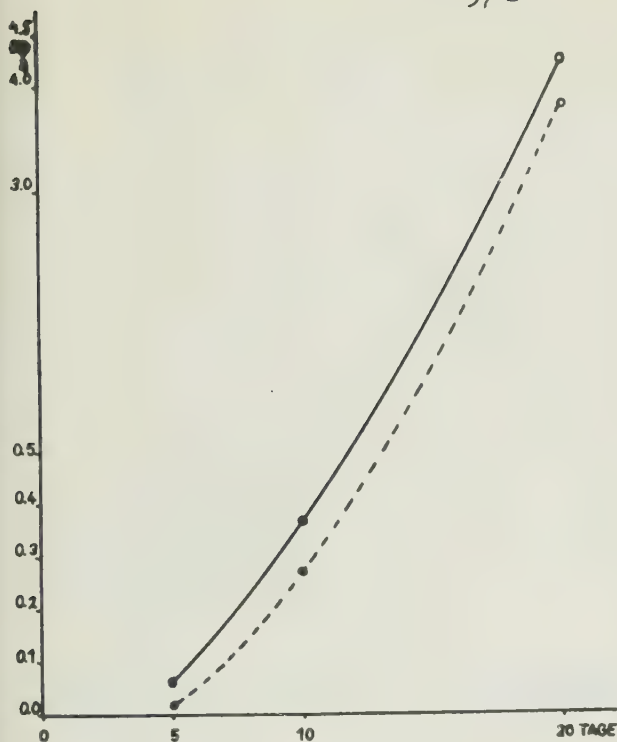


Abb. 5

Gewichtszunahme der
Tumoren . Mittelwert
und absoluter Fehler.
Tumor mit O₂-Mangel:

Tumor ohne O₂-Mangel:
—————

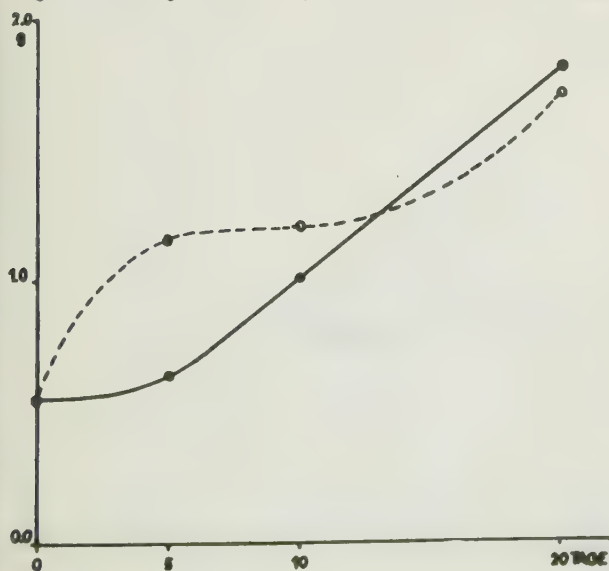


Abb. 6

Gewichtszunahme der
Milzen . Mittelwert.

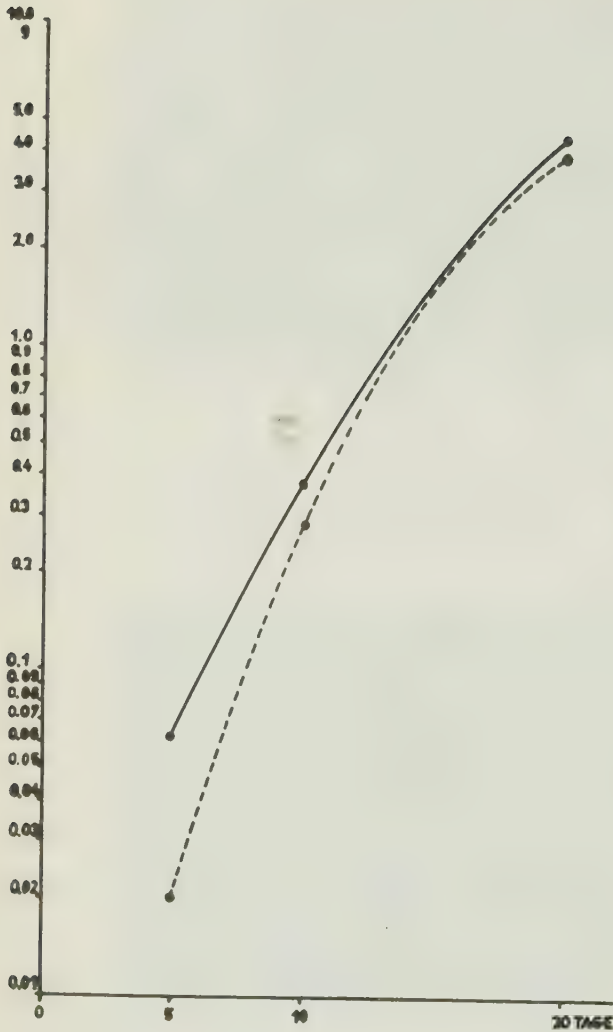


Abb. 7

Beziehung zwischen
den Logarithmen der
Tumor - Gewichte und
der Versuchsdauer.

Abb. 8

Beziehung zwischen
Tumor - Durchmesser
und Versuchsdauer.
 d_0 = Durchmesser des
Implantats = 1,25 mm.

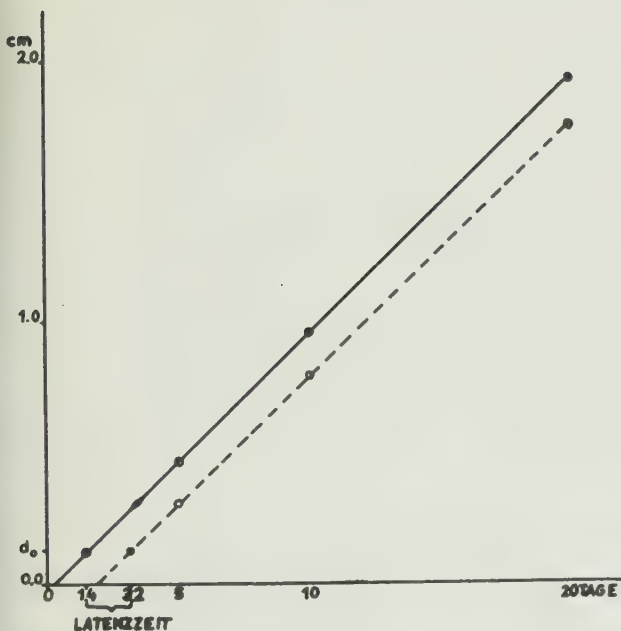
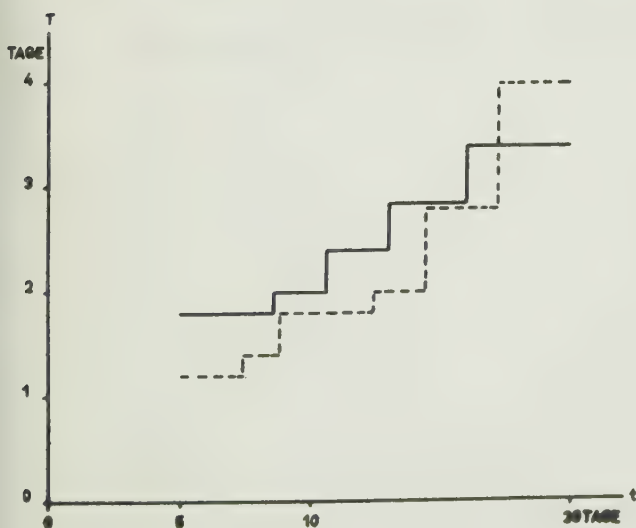


Abb. 9

Beziehung zwischen
Verdoppelungszeit T
und Versuchsdauer t .



Lebenslauf

Am 10. April 1940 wurde ich als zweites Kind des Oberregierungsrates Hans Dos und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Selig, in Breslau geboren.

Infolge der Kriegssereignisse mußten wir 1945 Breslau verlassen. Nach vorübergehendem Aufenthalt in Österreich wurden wir nach Lindenberg im Allgäu eingewiesen, wo ich die Volksschule besuchte und 1950 in die Oberschule aufgenommen wurde. Die Wiedereinstellung meines Vaters in den öffentlichen Dienst machte unsere Übersiedlung nach Lindau im Bodensee notwendig. Ich trat in das dortige städtische Mädchenrealgymnasium ein, das ich bis 1957 besuchte. Die dienstliche Versetzung meines Vaters an die Regierung von Schwaben bedingte unseren Umzug nach Augsburg. Ich wurde in die städtische Maria-Theresia-Oberrealschule in Augsburg aufgenommen. Hier bestand ich 1959 das Abitur mit Auszeichnung und erhielt dafür das bayerische Staatsstipendium.

Im Winter-Semester 1959/60 begann ich mein Studium an der Universität in München. Hier legte ich die naturwissenschaftliche und im Februar 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Während meines Studiums war ich ausschließlich an der Universität München immatrikuliert.

Am 16. Juni 1965 legte ich das Staatsexamen in München ab.

